Primeros pasos del futuro de la neurología

La Fundación Alicia Koplowitz concede de forma anual sus becas de investigación en una iniciativa que está contribuyendo al progreso de la neurología y la psiquiatría, dos de las especialidades más carentes de soluciones clínicas. Mientras los premiados en 2007 ya han alcanzado algunas de las metas previstas en sus estudios, las cuatro investigaciones galardonadas este año prometen mejoras en ataxia de Friedreich esclerosis múltiple, amaurosis congénita de Leber y esclerosis lateral amiotrófica. El futuro de las neurociencias sigue por buen carril.

José A. Plaza / Ana Callejo 16/10/2008

La degeneración que acompaña a las enfermedades neurológicas, unida a la escasez de soluciones clínicas y al hecho de que los menores sean uno de los grupos principalmente afectados, hacen de esta especialidad una de las que más apoyo necesitan en España.

La Fundación Alicia Koplowitz aporta, gracias a la concesión de sus becas anuales, una labor de mecenazgo que permite a las neurociencias y la psiquiatría avanzar hacia las mejoras diagnósticas y clínicas. Los galardonados con las ayudas en 2008 (dos grupos de Madrid, uno de Sevilla y otro de Salamanca) tratarán con sus esfuerzos de que en los próximos años las esclerosis múltiple y la lateral amiotrófica, la amaurosis de Leber y la ataxia de Friedreich asciendan algunos niveles en la escalera terapéutica.

Conocer el funcionamiento de la proteína CRB1 sería útil en amaurosis congénita

La amaurosis congénita de Leber es una degeneración de la retina que afecta principalmente a los niños. Al poco tiempo de nacer van a empezar a perder fotorreceptores de la retina, desembocando en una pérdida completa de la visión. Se sabe que es una patología genética hereditaria y que puede producirse por defectos en diferentes tipos de genes. El equipo de Mª Concepción Lillo Delgado, contratada Ramón y Cajal del Instituto de Neurociencias de Castilla y León (Universidad de Salamanca), se ha centrado en uno de ellos: el gen CRB1, que está afectado en la mayor parte de los pacientes españoles con amaurosis congénita de Leber.

"El objetivo inicial de nuestro estudio es conocer el funcionamiento de las proteínas CRB1, CRB2 y CRB3 en la retina. Después, queremos intentar restaurar la función de la proteína en ratones con esta enfermedad. Para lograrlo hemos diseñado una serie de anticuerpos que ayuden a reconocer estas proteínas. Gracias a esto ya sabemos exactamente dónde se localizan las células en las que está afectada la proteína CRB1", ha explicado Lillo. Falta por hallar cómo funcionan las proteínas CRB1, CRB2 y CRB3 y con qué otras van a interaccionar para funcionar correctamente.

Según la coordinadora del proyecto, se pueden seguir diferentes diseños experimentales. "Uno de ellos sería aislar las células donde esa proteína es importante, intentar restaurar su función, primero in vitro para ver si funciona y luego probar a hacer lo mismo en la retina de un modelo murino vivo, viendo si la proteína introducida va donde queremos que vaya".

Un proyecto más ambicioso sería, en palabras de Lillo, aplicar estos resultados en humanos. "Para eso tendríamos que contactar con investigadores clínicos". La amaurosis congénita de Leber todavía no tiene tratamiento; por ello, cualquier paso que se pueda dar a través de la célula es importante.

¿Qué hay de nuevo en este estudio?

"Lo que se está intentando hacer en otras enfermedades degenerativas de la retina es restaurar el gen que está mutado, algo complicado.
Lo novedoso de nuestro trabajo es que pretende reparar la función proteica".

Lillo ha recordado que Carmen Ayuso, genetista de la Fundación Jiménez Díaz, tiene algún trabajo centrado en estudios genéticos que buscan CRB1 mutado en los padres de niños con amaurosis congénita de Leber.

El grupo de Lillo cuenta con la colaboración de David Williams, de la Universidad de California en San Diego. Además, recientemente se ha incorporado Saúl Herranz Martín, un becario predoctoral (con beca de la Junta de Castilla y León) para trabajar en este proyecto.

El trasplante de células troncales de MO: posible terapia en ataxia de Friedreich.

El 50 por ciento de los casos de ataxia, enfermedad rara que conlleva pérdida de la locomoción, del habla y a largo plazo problemas cardiacos y muerte, corresponden a la denominada ataxia de Friedreich.

El trasplante de células madre derivadas de la médula ósea (MO) podría convertirse en un posible tratamiento para esta patología, según ha propuesto Manuel Álvarez-Dolado, jefe del Grupo de Terapia Celular de Neuropatologías, del Departamento de Terapia Celular y Medicina Regenerativa del Centro Andaluz de Biología Celular y Medicina Regenerativa (Cabimer), en Sevilla.

Álvarez-Dolado, que es científico titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, está inmerso en un proyecto de terapia celular que pretende alcanzar este fin. "Partimos del siguiente fundamento: las células madre de la médula ósea son capaces de generar neuronas, tanto in vitro como in vivo, y en el caso de que no lleguen a hacerlo está comprobado que secretan una serie de factores neurotróficos que pueden ser beneficiosos en la recuperación de lesiones. Esto ya se ha visto en casos de isquemia cerebral y de infarto de miocardio, mejorando la sintomatología de los pacientes a los que se les trasplantan este tipo de células".

En un modelo de ratón con una mutación recesiva que le provoca ataxia comprobarán, tras el trasplante, si hay una mejora y si ésta se debe a que las células de la médula ósea segregan esos factores o si son capaces de diferenciarse hacia nuevas neuronas y reemplazar a aquéllas que se han ido perdiendo.

"Además, vamos a estudiar un mecanismo neurorregenerador de fusión celular contra la ataxia. En nuestro laboratorio, especialista en este terreno, habíamos conseguido mostrar que

las células derivadas de médula ósea pueden fusionarse con neuronas de Purkinje (que constituyen la única salida de toda la coordinación motriz en la corteza cerebelar). Éste sería un posible método de recuperación de la mutación recesiva que conduce a los animales a desarrollar ataxia de Friedreich".

Con la ayuda de colaboradores

El grupo de Cabimer lleva varios años trabajando en la idea de este proyecto. "Contamos con la colaboración de José Ramón Alonso, rector de la Universidad de Salamanca, que es el que nos ha cedido los ratones con ataxia. También nos está ayudando Salvador Martínez Pérez, del Instituto de Neurociencias de Alicante, experto en el estudio de la diferenciación de estas células derivadas de la médula ósea y su posible aplicación en enfermedades del sistema nervioso", ha concluido Álvarez-Dolado.

Polimorfismos en ADN mitocondrial, claves en ELA

La etiología de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es poco conocida. Aunque se han descrito algunos genes implicados, como el codificador de la proteína cobre-zinc superóxido dismutasa (SOD1), no se sabe el mecanismo exacto por el que las alteraciones dan lugar a la muerte de las neuronas motoras. De esta forma define Yolanda Campos, de la Unidad de Investigación del Instituto de Salud Carlos III, el conocimiento de una enfermedad en la que sólo el 25 por ciento de los pacientes sobreviven pasados cinco años.

Campos cree que en su patofisiología "existe una confluencia de procesos implicados, como la inflamación, la excitotoxicidad por glutamato, el incremento de especies reactivas de oxígeno (estrés oxidativo), la agregación y depósito de proteínas aberrantes, las alteraciones en el citoesqueleto y una disfunción a nivel mitocondrial".

Relacionar mecanismos implicados

Variantes polimórficas en diferentes genes pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad y explicar la penetrancia incompleta que se detecta en los casos familiares y el gran número de casos esporádicos. Los retos a corto plazo son "detectar nuevos genes causantes, relacionar los mecanismos patofisiológicos implicados e identificar factores ambientales desencadenantes". Sólo así se podrá "determinar qué herramientas de terapia, génica o farmacológica, se deben aplicar a cada caso".

Las alteraciones morfológicas mitocondriales son uno de los primeros hallazgos detectados durante la degeneración de las motoneuronas.
En algunos pacientes existe un hipermetabolismo manifestado con pérdida de tejido adiposo que no se explica por una disminución en la ingesta calórica; un estudio en ratones transgénicos ha relacionado este hallazgo con un aumento del gasto energético muscular.
También se ha observado que la utilización de glucosa está disminuida en los tractos motores corticoespinales y bulboespinales, incluso antes de que se manifieste la enfermedad. El objetivo es "ver si los fibroblastos de pacientes con ELA son mas sensibles que los de la población sana a una menor disponibilidad de este sustrato, principal fuente de energía en el

cerebro, y saber cómo afecta a la función mitocondrial".

Precisamente, la mitocondria se presenta como una de las claves.
Determinados polimorfismos en genes del ADN mitocondrial (ADNmt), y la pertenencia a determinados haplogrupos, pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad; analizar la distribución por haplogrupos del ADNmt en una amplia muestra de pacientes es uno de los puntos más destacados del estudio.

Hacia una vacuna para EM con células T y dendríticas

Por medio de un modelo de gestación en inmunotolerancia, el equipo de Silvia Sánchez Ramón, del Hospital Gregorio Marañón, de Madrid, estudia en fase preclínica de desarrollo una vacuna con células dendríticas y linfocitos T reguladores para la esclerosis múltiple, la causa más frecuente de enfermedad neurológica en personas jóvenes. Su grupo lleva años trabajando con el Servicio de Neurología y la Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital Clínico San Carlos, de Madrid, estudiando las células claves en enfermedades autoinmunes: dendríticas y las T reguladoras: "Nos interesa cómo se modifican estas células según las hormonas sexuales; se ha descrito que el embarazo tiene un efecto beneficioso para la esclerosis múltiple, superior a cualquiera de las terapias existentes".

Crear una respuesta efectora

Hace años Sánchez Ramón ya publicó que los linfocitos reguladores se expanden con el embarazo. La idea fundamental del proyecto es extraer células dendríticas del paciente y, frente a antígenos como la toxina diftérica y el toxoide tetánico, crear una respuesta inmunológica efectora. Una vez creada esta respuesta, el siguiente paso es "ser capaces de crear tolerancia de las células T frente a este antígeno". Para ello, los investigadores se valen de las células dendríticas y, "en el caso del modelo in vitro más original, células T reguladoras y hormonas sexuales".

Por el momento, trabajan con individuos sanos y antígeno de recuerdo en fase de creación de la respuesta: "Debemos optimizar el modelo con estos controles sanos y saber cuáles son las mejores dosis.

Cuando lo logremos podremos comprobar en pacientes frente a qué antígenos de la mielina responden". Sánchez Ramón cree posible prescindir del estudio en ratones, ya que se trabaja con una vacuna autóloga. Pero pide prudencia: "Decir que en dos años vamos a lograr una vacuna es una temeridad. Eso sí, cuando lo logremos tendremos una nueva forma de terapia celular, personalizada, que paliaría la carencia de terapias específicas".